

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目 Schizophrenic patients' prescription change in acute psychiatric inpatient care  
(急性期治療における統合失調症患者の処方の変化)

指導教員 大嶋 巖 助教授

東京大学大学院医学系研究科 平成 15 年 4 月 進学  
博士後期課程 健康科学・看護学専攻

氏名 小山 明日香

【背景と目的】

統合失調症は、陽性症状と陰性症状を主症状とする精神疾患であり、薬物治療が有効である。従来の定型抗精神病薬に加え、1990年代に非定型抗精神病薬が開発されたことで、薬物治療はめざましく進歩した。統合失調症治療に使用される薬物の種類は多く、薬剤処方パターンは様々である。これまで、こうした処方パターンに関して様々な議論がなされてきた。もっとも大きな議論のひとつは、多剤併用処方か単剤処方かというものである。先行研究では、多剤併用が単剤処方と比較して治療効果が上回るというエビデンスはほとんどなく、副作用や患者のノンコンプライアンス、誤薬、死亡率の上昇などのリスクが高まるとされている。そのため、エビデンスに基づく最近の薬物治療ガイドラインやアルゴリズムでは単剤処方が推奨されている。しかし、実際には多剤併用処方の率は非常に高い。多剤併用が行われる理由として、急性期に症状軽減のために別の抗精神病薬を加剤し、症状がおさまったあとも加剤されたままの状態になってしまうことが指摘されている。ガイドライン等では急性期症状への対応として、抗精神病薬の追加併用ではなく、増量、炭酸リチウムやバルプロ酸の併用、無けいれん通電療法などが推奨されている。このように、急性期における抗精神病薬の追加は、処方の単純化を妨げ慢性的な多剤療法へつながるものであり、統合失調症治療におけるひとつの問題であると考えられる。

そこで、本研究では、急性期における抗精神病薬の追加に関連する要因を多面的に検討するため、1) 急性期入院治療において、抗精神病薬が追加され、処方種類数が入院中に増加した統合失調症患者を特定すること、2) 抗精神病薬を追加された患者とそうでない患者を比較することで、追加された患者の人口統計学的及び臨床的特徴を明らかにし、同時に、そのような患者の主治医の人口統計学的特徴及び薬物治療に対する認識を明らかにすること、を目的とした。

## 【方法】

本研究にあたり、全国 213 の急性期治療病棟を有する精神科病院、大学病院、国立病院に調査協力を依頼し、最終的に 46 病院の協力を得た。そのうちもっとも急性期患者を多く受け入れている 1 病棟を対象施設とした。対象患者は、2003 年 11 月から 12 月に退院した 65 歳以下の統合失調症患者である。対象となった 362 名のうち、260 名 (71.8%) が調査協力に同意した。本研究では、すべてのデータに欠損のない 204 名を解析の対象とした。

対象患者について、各主治医及び看護師が患者の処方、機能の全体的評価尺度 (GAF)、精神症状評価、年齢、性別、罹患年齢、初発か否か、入院形態 (任意入院か否か)、無けいれん通電療法施行の有無、身体拘束の有無、攻撃的行動の有無をカルテから転記した。処方に関して、抗精神病薬は 1 日あたりのクロルプロマジン換算量を、抗パーキンソン薬はピペリデン換算量を算出した。

同時に、医師への処方全般に関する独自の質問紙を用いた意識調査を行った。質問項目は、処方の際にコストを考慮するかどうか、処方に関する他の医師からの助言の有無、患者や病棟スタッフの安全確保のためのやむを得ない追加の有無、病棟スタッフからの処方への要望の有無、非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬の使用状況、薬物治療アルゴリズムの知識の有無、等に関する 16 項目である。4 件法で回答を依頼し (1=ある、2=ときどきある、3=あまりない、4=ない)、1 と 2 を「あり」、3 と 4 を「なし」とした。

解析では、抗精神病薬を追加された患者群 (追加群) を同定するために、入院時と退院時の処方を集計した。追加群とは、入院時と比較して退院時に抗精神病薬処方数が増加した患者とした。追加群と非追加群で、患者の人口統計学的及び臨床的特徴、主治医の人口統計学的特徴及び処方に関する意識を比較するために t 検定及び  $\chi^2$  検定を行った。そのうち統計学的に有意であった変数を独立変数とする GEE ロジスティック回帰分析を行った。

## 【結果】

入院時の処方内容は、定型単剤処方 26 名、非定型単剤処方 50 名、定型併用 43 名、定型 + 非定型 80 名、非定型併用 5 名であった。退院時の処方、定型単剤処方 20 名、非定型単剤処方 60 名、定型併用 39 名、定型 + 非定型 77 名、非定型併用 8 名であった。

204 名中 42 名 (20.6%) で抗精神病薬が追加されていた。追加群の内訳は、入院時単剤処方で退院までに抗精神病薬が追加された 18 名と、入院時多剤併用処方で退院までにさらに抗精神病薬が追加された 24 名であった (表 1 参照)。

追加群は非追加群と比較して、入院時の処方において有意差はなかったが、退院時の処方では抗精神病薬処方種類数が有意に多く (平均; 追加群 3.0、非追加群 1.7、 $p < .01$ )、抗精神病薬 (追加群 1065.2mg、非追加群 695.4mg、 $p < .01$ ) 及び抗パーキンソン薬 (追加群 3.6mg、非追加群 2.4mg、 $p < .01$ ) の処方量が有意に多く、定型抗精神病薬の処方率が有意に高かった (追加群 90.5%、非追加群 60.5%、 $p < .01$ )。定型抗精神病薬のなかでも、低力価抗精神病薬の処方率が有意に高かった (追加群 85.7%、非追加群 44.4%、 $p < .01$ )。

追加群は非追加群よりも退院時の GAF スコアが有意に低く（追加群 54.5 点、非追加群 60.5 点、 $p < .05$ ）、妄想症状（追加群 81.0%、非追加群 63.0%、 $p < .05$ ）及び攻撃的行動（追加群 45.2%、非追加群 22.2%、 $p < .01$ ）を有する患者割合が有意に高く、無けいれん通電療法を行った患者割合が有意に高かった（追加群 9.5%、非追加群 0.6%、 $p < .01$ ）。また、身体疾患を有する患者割合が低い傾向があった（追加群 9.5%、非追加群 22.8%、 $p < .1$ ）。追加群を受け持つ主治医は非追加群を受け持つ主治医よりも、定型抗精神病薬よりも非定型抗精神病薬をよく使用すると回答した割合が有意に低く（追加群 64.3%、非追加群 81.5%、 $p < .05$ ）、薬物治療アルゴリズムを知っていると回答した割合が低い傾向があった（追加群 38.1%、非追加群 53.1%、 $p < .1$ ）。GEE ロジスティック回帰分析の結果、入院期間中に攻撃的行動があった患者、身体疾患を有しない患者、及び主治医が普段定型抗精神病薬をよく使用すると回答した患者は抗精神病薬が追加される可能性が有意に高かった（表 2 参照）。

#### 【考察】

本研究では、入院期間中に抗精神病薬が追加され処方数が増加した患者が約 20%であった。わが国では、治療抵抗性の統合失調症患者に有効とされるクロザピンが承認されていないこともあり、海外よりも抗精神病薬の追加という選択がされやすいことがひとつの原因として考えられる。

本研究の結果では、攻撃性は抗精神病薬の追加の関連要因であった。攻撃的行動のある患者が鎮静を目的として抗精神病薬を追加されやすいことは容易に想像できるが、海外の先行研究では、興奮状態の患者に対する抗精神病薬の併用の有用性は確認されていない。そのような患者に対する特別な看護ケアといった、抗精神病薬の追加以外の多方面からのアプローチや、隔離・身体拘束との関連についてのより詳細な研究が必要であると考えられる。

また、普段非定型抗精神病薬よりも定型抗精神病薬をよく使用すると回答した医師が受け持つ患者は、抗精神病薬を有意に高率で追加されていた。医師の意識や態度が実際の処方パターンに影響を及ぼすことは先行研究で示されており、本研究はそれを支持する結果となった。定型／非定型といった医師の嗜好に基づく教育的介入が、処方の単純化をより促進するものと考えられる。

本研究は、調査データが患者ベースで集計されたものである。医師ベースでの調査を行うことにより、医師の意識に関してより明確な示唆が得られるものと考えられる。施設特性や人員配置等が処方パターンに影響を及ぼすという先行研究もあり、今後そのような側面も踏まえたより詳細な研究を行うことが必要である。また、調査依頼をした施設のうち協力が得られた施設は約 20%と、十分ではなかったこともひとつの限界である。

このような限界はあるが、本研究は抗精神病薬の追加という処方の単純化の障壁となる問題に焦点をあて、患者のみならず医師の特性との関連について検討した点で意義があると考えられる。

表 1. 入院時と退院時の処方パターン (n = 204)

	退院時				
	単剤処方 (n = 80)		多剤処方 (n = 124)		
	定型 (n = 20)	非定型 (n = 60)	定型 + 定型 (n = 39)	定型 + 非定型 (n = 77)	非定型 + 非定型 (n = 8)
入院時					
単剤処方 (n = 76)					
定型 (n = 26)	13	6	4 [4]	3 [3]	0
非定型 (n = 50)	4	35	0	7 [7]	4 [4]
多剤処方 (n = 128)					
定型+定型 (n = 43)	1	6	26 [4]	10 [3]	0
定型+非定型 (n = 80)	2	12	8 [2]	56 [14]	2
非定型+非定型 (n = 5)	0	1	1	1 [1]	2

数値は患者数を表す。

[ ]; 追加群

表 2. 抗精神病薬追加に関連する GEE ロジスティック回帰分析

	Adjusted odds ratio	95%信頼区間
患者要因		
妄想	2.24	0.97-5.16
攻撃性	2.81*	1.21-6.49
身体疾患	0.24*	0.07-0.79
退院時 GAF スコア	0.98	0.96-1.00
医師要因		
非定型抗精神病薬をよく使用する	0.30*	0.11-0.81
アルゴリズムを知っている	0.66	0.30-1.46

GAF; 全体的機能評定尺度 \*p < .05.